4

Hommage de l'Editeur

ÉVOLUTION CELLULAIRE

ET PARASITISME

DANS

L'ÉPITHÉLIOMA

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR KIENER)

PAR

LE Dr A. BORREL

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES

(AVEC DEUX PLANCHES EN PHOTOTYPIE ET EN CHROMOLITHOGRAPHIE)



MONTPELLIER
CAMILLE COULET, LIBRAIRE-ÉDITEUR
LIBRAIRE DE L'UNIVERSITÉ
5, Grand'Rue, 5

PARIS
G. MASSON, ÉDITEUR
LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, 120

1892

ÉVOLUTION CELLULAIRE

ET PARASITISME

DANS

L'ÉPITHÉLIOMA

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR KIENER)

PAR

LE Dr A. BORREL

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES

(AVEC DEUX PLANCHES EN PHOTOTYPIE ET EN CHROMOLITOGRAPHIE)



MONTPELLIER
CAMILLE COULET, LIBRAIRE-ÉDITEUR
LIBRAIRE DE L'UNIVERSITÉ
5, Grand'Rue, 5

PARIS
G. MASSON, ÉDITEUR
LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, 120

1892

A M. le Professeur KIENER

Hommage de reconnaissance et d'affection
bien sincère de son élève tout dévoué.

A. BORREL.

ÉVOLUTION CELLULAIRE

ET PARASITISME

DANS L'ÉPITHÉLIOMA

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR KIENER)

La question des coccidies, parasites de l'épithélioma et du cancer, est loin d'être simple ; la multiplicité des opinions émises sur l'interprétation des formes en litige suffit seule à montrer toute la difficulté du sujet.

Cette difficulté tient à plusieurs causes :

1° Les parasites en question n'ont pas comme structure de caractéristique bien définie ; les formes de reproduction pourraient seules lever tous les doutes, mais personne jusqu'ici n'a vu, ou démontré du moins, des types indiscutables.

2° Les méthodes histologiques employées varient avec chaque auteur et on comprend sans peine que des fixations ou des colorations variées ne montrent pas les éléments histologiques sous le même aspect. Il est facile de s'en rendre compte, en employant différentes méthodes dans l'étude d'une même tumeur.

3° L'hypothèse étant émise, beaucoup d'auteurs *se sont peut-être laissé entraîner au delà des conclusions permises*, et

il est évident pour qui s'occupe attentivement de cette question, qu'on a décrit comme parasites des éléments d'origines diverses et dont beaucoup s'expliquent très bien par l'évolution de la cellule épithéliale dans les tumeurs.

Depuis quatre ans, je n'ai cessé de m'occuper de l'étude des éléments anormaux dans l'épithélioma, et j'ai pu me convaincre qu'à côté de figures dont l'origine cellulaire n'est pas douteuse, il existe des formations qui méritent la plus grande attention.

Leur aspect bien spécial, en effet, ne peut qu'encourager les recherches au point de vue du parasitisme dans le cancer.

C'est à M. Malassez (1) que revient incontestablement le grand honneur d'avoir soulevé cette question des coccidies parasites dans les tumeurs épithéliales.

Dans la séance du 23 mars 1889 à la Société de Biologie, il s'exprimait ainsi :

« J'avais été frappé, il y a longtemps déjà, de l'aspect tout particulier de certaines cellules que l'on trouve dans les épithéliomas et que l'on considère comme des cellules-mères ou comme des cellules en dégénérescence granulo-graisseuse. Peu satisfait de cette explication et cherchant alors si les tumeurs épithéliales n'étaient pas d'origine parasitaire, je m'étais demandé si ces cellules *ou du moins quelques-unes d'entre elles*, ne seraient pas des parasites, des organismes unicellulaires. »

M. Malassez ne considérait pas alors la question comme définitivement résolue.

Les recherches de M. Albarran (2), les travaux de M.

---

(1) Sur les nouvelles psorospermoses chez l'homme (Archiv. de méd. exp., 1890, 2).

(2) Sur des tumeurs épithéliales contenant des coccidies (Sem. méd., 1889, p. 117).

Darier(1) sur la Psorospermose folliculaire végétante et sur la maladie de Paget, vinrent apporter de nouvelles preuves à M. Malassez en faveur de son interprétation.

A ce moment M. Louis Wickham (2) publia sa thèse sur la maladie de Paget. Déjà dans ce travail, on trouve des figures qui sont loin d'être démonstratives au point de vue de leur nature parasitaire : la *fig.* 12, *pl.* III, me paraît être un type de formation endogène plutôt qu'un parasite intra-cellulaire ; le noyau représenté au centre me paraît bien devoir être un noyau de cellule épithéliale plutôt qu'un noyau de parasite.

Dans la description qu'il donne de ses parasites (p. 101) l'auteur s'exprime ainsi :

« La seule altération qui existe et qui frappe dès l'abord, consiste dans la présence, au sein de la couche de Malpighi, de corps cellulaires qui manifestement ne sont pas des cellules épithéliales. Généralement plus gros que celles-ci, troublant par conséquent l'ordonnancement régulier des cellules malpighiennes, ils s'en distinguent encore par leur coloration différente, ordinairement plus intense sous l'influence des réactifs, et par l'absence de structure filamenteuse, propre aux cellules malpighiennes. *Leur protoplasma a par conséquent un autre grain, leur noyau est plus grand, quelquefois bosselé ou multiple.* »

Cette description montre bien que l'auteur a confondu des éléments cellulaires avec des parasites. Je ne connais pas de coccidies qui montrent un noyau plus grand que celui des cellules épithéliales et encore moins un noyau bosselé ou multiple.

---

(1) Ann. de Dermat. 1889, n° 7, p. 117).

(2) Maladie de Paget, thèse de Paris, 1890.

Dans une autre partie de sa thèse (p. 88), M. Wickham reproche à Buttlin le fait de considérer ces figures comme des formations endogènes : « *Buttlin, frappé de la présence de formes cellulaires spéciales au milieu des éléments proliférés et cherchant à les expliquer, conclut à un mode de multiplication endogène destiné à la formation de nouvelles cellules. Mais si l'on se reporte aux fig. 5 et 9 de la planche de Buttlin et que l'on compare ce qu'il décrit comme des cellules en voie de prolifération endogène avec notre description des formes parasitaires, on reconnaîtra entre les divers éléments une certaine analogie. Ces planches nous montrent en effet des cellules à contours très bien marqués et séparés du protoplasma central par une zone claire ; le protoplasma est rétracté autour du noyau assez volumineux.* »

Ce n'est pas une simple analogie qui existe entre les figures de M. Wickham et les figures de Buttlin, c'est une identité complète. Ce qui n'empèche pas que de telles formes ne sont nullement parasitaires.

C'est là le point que j'ai tenu à mettre en lumière dans un travail paru : *Sur la signification des figures décrites comme coccidies dans l'Epithélioma* (Archiv. de méd. exp., nov. 1890).

Ma conclusion était celle-ci : « Dans l'état de la question et d'après toutes les figures que j'ai vues, je crois que la plus grande prudence s'impose avant de parler de parasitisme et de coccidies dans l'épithélioma. »

M. le professeur Kiener (1) concluait en ces termes dans une communication au congrès de Berlin, *sur la signification de certaines formes épidermoïdales pathologiques qui pourraient être confondues avec des psorospermies :*

« En terminant, je mentionnerai expressément que les re-

(1) Congrès de Berlin, 1890.

marques que j'ai eu l'honneur de vous soumettre n'ont nullement la prétention de trancher par la négative la question de l'existence des coccidies pathogènes dans l'épithélioma, mais ont pour but seulement de montrer que les déviations pathologiques du processus de kératinisation et de karyokinèse dans les formations épidermiques, peuvent donner naissance à des figures qui ne sont pas sans analogie avec celles qu'on a rapportées du développement des coccidies. »

On ne pouvait mieux préciser le point où en était la question à ce moment.

D'autres auteurs se sont placés à d'autres points de vue.

Schütz (1), qui étudie les modifications cellulaires que l'on rencontre dans le carcinome, insiste beaucoup sur ce fait que certaines formes amæboïdes signalées par Nils Sjobring (2), se comportaient comme des globules rouges du sang vis-à-vis des réactifs colorants.

Sans affirmer cependant que les formes décrites comme parasites soient le résultat de modifications des hématies, il rappelle que d'après les observations de Klebs et les siennes, il n'est pas rare de voir, dans le carcinome, les globules rouges sortir des vaisseaux, pénétrer dans les cellules et donner ainsi lieu à des productions d'aspect varié. Klebs (3) s'occupe surtout des « boules hyalines » qu'il considère comme des cellules mortes ; il nie formellement leur nature parasitaire. Il prétend, à bon droit, qu'on n'aura

---

(1) Ueber die Protozoen und Coccidienartigen Mikroorganismen in Krebszellen (Münch. med. Wochensch. 1890).

(2) Ein parasitärer protozoartiger Organismus in Carcinomen (Fortsch. d. Med. 1889).

(3) Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung (Deutsche med. Wochenschrift, 1890, n° 32).

jamais le droit de conclure, tant qu'on n'aura pas vu les formes de développement.

Eberth (1) se place au même point de vue.

Hauser (2), dans un remarquable travail, s'occupe surtout de l'atypie des cellules cancéreuses ; il n'a jamais rencontré de figures que l'on puisse, avec certitude, considérer comme parasites.

M. Fabre-Domergue (3) s'est placé au point de vue que j'avais indiqué ; il arrive à des conclusions identiques au sujet des figures que j'avais signalées.

M. Cornil (4) a décrit minutieusement toutes les formations endogènes qui pourraient simuler des parasites :

« Au début de l'examen de nos coupes, nous pensions avoir affaire à des productions parasitaires, mais l'étude des modifications successives de la substance nucléaire nous a facilement convaincu du contraire.

» Il existe dans nos préparations un autre élément d'interprétations erronées contre lequel il faut se mettre en garde, c'est la présence de cellules migratrices déformées dans beaucoup de points où ces cellules avaient pu se faufiler dans des interstices entre les cellules épithéliales, ou dans leur protoplasma même. »

MM. Duplay et Cazin (5) ont étudié les processus de déviation cellulaire, et ils concluent :

---

(1) Ueber Einschlusse in Epithelzellen (Fortschritte der Medicin, 1890, n° 17).

(2) Das Cylinderepithel-Carcinom des Magens (Iena, 1890).

(3) Sem. Médic., 1891, p. 150.

(4) Journal de l'Anatomie (1891). Modes de multiplication des noyaux et des cellules dans l'Epithélioma.

(5) Sem. Méd. (1891). Les Sporozoaires.

« En résumé, dans l'ensemble des observations que nous avons pu faire sur un nombre relativement important de cancers épithéliaux, nous avons rencontré souvent des figures variées qui pouvaient donner l'apparence de parasites intra-cellulaires à l'état amœboïde ; mais, étant donné l'absence complète de formes de reproduction absolument indiscutables, nous ne nous sommes trouvés, en aucun cas, autorisés à ranger d'emblée ces productions parmi les coccidies, ni même à admettre seulement leur nature parasitaire, qui, dans l'état actuel de la question, n'est pas suffisamment établie. »

M. Steinhaus (1), dans un mémoire tout récent sur la question des inclusions cancéreuses, reprend le sujet que j'avais traité il y a deux ans, et il s'attache à démontrer que les formations décrites par Wickham (il cite textuellement le nom de l'auteur), sont ou des formations endogènes, ou des dégénérations cellulaires.

M. Sodakewitch (2) a publié dernièrement un mémoire important sur la question du parasitisme dans le cancer. Au début de son mémoire, il distingue deux catégories d'auteurs; ceux qui admettent les coccidies et ceux qui rattachent les figures décrites à l'évolution cellulaire :

« Les cinq dernières années ont vu paraître des descriptions de plus en plus fréquentes de divers corps inclus dans les cellules cancéreuses. Quelques auteurs prennent ces inclusions pour des sporozoaires (Thoma, Darier, Albarran, Russel, Wickham, Malassez, Michaux, Nils Sjobring, Pfeiffer, Kossinsky).

D'autres auteurs croient que ces corps ne sont autre

---

(1) Uber Carcinom Einschlusse (Arch. de Virchow, 1892. B. 127, Heft. 1).

(2) Annales de l'Institut Pasteur (mars 1892).

chose que des leucocytes ayant pénétré dans les cellules cancéreuses, etc. (Borrel, Klebs, Schütz, Hauser, Firket, Chattock-Ballance, Eberth, etc.)

Je dois protester contre cette classification sommaire, qui range dans une même catégorie les travaux de M. Malassez, Darier, Wickham, Russell, etc.

Il suffit d'étudier attentivement les travaux et les descriptions de ces différents auteurs, pour se convaincre que le plus souvent il n'y a rien de commun entre les différentes formations qu'ils décrivent.

M. Siegenbeck van Heuckelom (1) a très bien établi ce point : « Il est évident, dit-il, que des auteurs différents ont vu des figures très différentes, et l'on a probablement affaire à toutes sortes de choses. »

M. Malassez me fit l'honneur de me montrer ses préparations et les figures qui lui avaient suggéré sa remarquable hypothèse. Je fus vivement frappé des figures qu'il me montra ; ce n'étaient pas du tout celles que j'avais cru devoir critiquer.

Depuis M. Malassez, dans un mémoire sur la Psorospermose du foie de lapin, s'est attaché à montrer qu'il existe chez les coccidies des formes de dégénération qui rappellent par beaucoup de points les figures de dégénération cellulaire :

« Dans certains épithéliomas, où l'on rencontre, à côté de corps granuleux, d'autres plus ou moins réfringents, avec une série d'intermédiaires, l'hypothèse parasitaire, si elle n'est pas prouvée, est, au moins, des plus vraisemblables. Quant aux cas où la ressemblance ne porte plus sur des séries, mais seulement sur des formes isolées, l'hypothèse parasitaire est des plus problématiques...

---

(1) Congrès de Berlin, 1890.

» En sorte qu'au point de vue du rôle pathogénique de ces corps, comme au point de vue de leur nature, nous ne sommes souvent pas plus en droit d'affirmer que de nier. »

Telle était la conclusion de M. Malassez lui-même, dans son dernier mémoire. Une étude attentive de la question m'a montré depuis :

1° Qu'il existe dans tous les épithéliomas des figures anormales d'évolution cellulaire ou de dégénération, que la plupart des auteurs, désireux de trouver dans leurs coupes une démonstration de l'hypothèse émise par M. Malassez, ont considérées à tort comme des coccidies.

2° Qu'il existe bien réellement dans certains épithéliomas des figures très spéciales, qu'il est très difficile de rattacher à l'évolution cellulaire et qui pourraient bien être des parasites. Pour ma part, je n'ai rencontré que deux fois, de pareilles figures dans l'examen de plus de cent tumeurs d'origines diverses. Leur rareté tient-elle à ce qu'elles n'existent pas dans toutes les tumeurs, ou bien à ce fait qu'elles sont cantonnées dans certains points du néoplasme ? Je ne saurais le dire. Mais lorsqu'on a la bonne fortune de les rencontrer, leur aspect est si caractéristique qu'il est impossible de les laisser échapper, lorsqu'on les a remarquées une première fois.

Ces corps ressemblent à des coccidies autant qu'il est possible. Je me garderai bien, toutefois, d'affirmer leur nature parasitaire.

Je me contenterai, dans le présent travail, de les décrire, de les figurer, de les différencier avec soin des figures de l'évolution cellulaire, afin de préciser la question autant que possible.

M. Sodakewitch, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, a décrit des figures, pour la plupart identiques à celles que j'ai vues moi-même.

Il croit pouvoir affirmer leur nature parasitaire d'une façon absolue.

M. Sodakewitch dit les avoir rencontrées 95 fois sur 95 cas de cancer. L'auteur, il est vrai, fait entrer dans sa statistique l'étude histologique de 59 cas de cancer, constituant le matériel de l'Institut anatomo-pathologique de Kiew, et qui étaient conservés dans l'alcool ou la liqueur de Müller. L'étude histologique, dans de pareilles conditions, doit laisser beaucoup de doutes, me semble-t-il, et je ne crois pas que l'auteur attache beaucoup de valeur à la constatation des parasites, dans ce cas.

Si, malgré tout, les données de l'auteur sont exactes, il est évident que la recherche des coccidies doit être faite surtout dans les cancers glandulaires.

Le travail de M. Sodakewitch est des plus remarquables ; la plupart des figures qu'il décrit sont de celles qu'il est difficile d'expliquer par l'évolution cellulaire et qui plaident le plus en faveur de l'hypothèse parasitaire.

Pourtant, je me demande encore si, dans ses descriptions, il ne s'est pas glissé des figures de formation cellulaire endogène.

A mon avis, il y a dans les tumeurs épithéliales et dans le cancer deux séries de figures anormales : les unes se rattachant à l'évolution cellulaire, les autres pouvant être interprétées dans le sens d'organismes parasitaires.

M. Sodakewitch me paraît ne pas tenir assez compte des premières.

M. Steinhaus, pour ne citer ici que les deux auteurs qui ont écrit sur la question le plus récemment, n'a pas vu les secondes.

C'est pour cela que je veux entreprendre une étude comparative de chacune de ces deux catégories.

Technique des préparations

Je dois dire quelques mots de la technique que j'ai toujours suivie dans l'étude de cette question.

Les fragments de la tumeur étaient fixés immédiatement après l'opération dans la liqueur de Flemming.

J'ai choisi la liqueur de Flemming comme étant de beaucoup le meilleur fixateur pour les structures cellulaires fines.

Les fixations à l'alcool, alcool et acide picrique, liquide de Müller, donnent des résultats détestables dans la plupart des cas et peuvent être la source de beaucoup d'erreurs d'interprétation.

M. Sodakewitch a mis en lumière dans son travail toute l'importance de la question des fixations. Il a remarqué que les figures obtenues par le liquide de Müller étaient beaucoup moins nettes que celles obtenues par l'acide osmique suivi de la liqueur de Müller.

Le liquide de Flemming est peu pénétrant, mais il est facile de remédier à cet inconvénient en découpant dans la tumeur, au point choisi, des rondelles larges mais n'ayant pas une épaisseur de plus de 4 ou 5 millimètres.

Avec l'inclusion à la paraffine, de pareils fragments se coupent très bien.

Les fragments restent vingt-quatre heures dans le liquide fixateur, puis sont lavés à l'eau courante pendant douze heures.

Je les porte ensuite dans la série des alcools, le toluène, la paraffine. Les coupes sont faites avec le microtome à bascule de Dumaige.

Les colorations à l'aniline donnent, avec la liqueur de Flem-

ming des élections admirables. J'ai employé, suivant le cas, la safranine seule ou suivie d'une coloration diffuse à l'acide picrique. L'acide picrique a l'inconvénient de tout colorer en jaune, sauf le noyau qui reste coloré en rouge, et de ne pas différencier assez les divers éléments.

Il est préférable, à mon avis, de ne pas laver complétement les fragments dans l'eau courante ; ce lavage incomplet permet très bien les colorations nucléaires, et a l'avantage de laisser dans les protoplasmes une teinte légère qui facilite beaucoup la lecture des coupes.

La méthode de coloration de Bizzozero m'a donné les meilleurs résultats.

La solution employée est la solution d'Ehrlich :

Aniline à saturation dans l'eau	10
Violet de gentiane en solution alcoolique saturée.	1

Les coupes restent 5 à 10 minutes dans ce bain colorant, puis elles passent successivement :

dans l'alcool absolu.	5 secondes
— solution iodo-iodurée de Gram. .	2 minutes.
— alcool absolu	20 secondes
— acide chromique à 1 pour 1000. .	30 —
— alcool absolu	15 —
— acide chromique	30 —

puis, alcool absolu, essence de girofle, baume.

Cette méthode a l'inconvénient de trop décolorer les coupes.

Aussi, il m'a paru utile de colorer les coupes beaucoup plus fortement.

J'ai employé deux procédés : je laisse les coupes une demi-heure dans le bain colorant au lieu de 5 minutes ; ou mieux, j'ajoute un mordant à ce bain colorant. J'ai obtenu

d'excellents résultats en ajoutant par moitié à la solution colorante une solution d'acide pyrogallique à 4 o/o.

De plus, on a avantage à laisser les coupes très peu de temps dans les alcools et à prolonger au contraire les stations dans l'iode et l'acide chromique.

Toutes ces manipulations, qui paraissent très compliquées, sont réellement très simples ; il suffit d'avoir sur sa table une série de verres de montre contenant les divers réactifs indiqués.

Si l'on ajoute à la solution colorante parties égales de violet de gentiane et de safranine, on obtient dans le noyau des élections très spéciales et très belles. La planche III est une reproduction exacte des images obtenues et de leur couleurs respectives.

Figures anormales de l'évolution cellulaire

La division cellulaire dans les tumeurs épithéliales ne se passe pas toujours suivant le type régulier et ordinairement décrit de la karyokinèse.

Un des caractères atypiques le plus saillant de la division cellulaire dans l'épithélioma est l'indépendance relative de la division du noyau et de la division du protoplasma.

La division du protoplasma ne suit pas toujours la division du noyau : il en résulte la formation de grandes cellules à noyaux bourgeonnants ou multiples ; ou bien, la division du

noyau étant produite, une partie seulement du protoplasma de la cellule-mère s'isole autour d'un lobe du noyau dans l'intérieur de la cellule primitive. Il en résulte une formation cellulaire endogène.

Les grandes cellules à noyaux bourgeonnants ont été étudiées dans l'épithélioma par M. Cornil, qui a montré toute la fréquence des formations endogènes dans de pareilles cellules. — Il les a décrites minutieusement en s'élevant contre leur interprétation parasitaire.

Ces cellules à noyaux bourgeonnants résultent d'un processus d'accroissement et de lobulation du noyau dans l'intérieur d'une cellule qui ne se divise pas. Toutes les formes peuvent se rencontrer : tantôt on a un noyau à deux lobes ou à plusieurs lobes, tantôt le noyau principal se recouvre d'une série de bourgeons nucléaires. Suivant que la lobulation du noyau s'est produite dans une seule direction ou dans plusieurs directions à la fois, les figures nucléaires sont variées, en bague, en croissant, en forme de mûre, etc.

J'ai appelé l'attention sur de pareilles figures dans un travail récent (*Journal de l'Anatomie,* 1892).

J'ai montré que ces noyaux, dans bien des cas, se comportent comme une unité nucléaire au moment de la division de la cellule et donnent naissance par division directe ou par karyokinèse multipolaire à 3, 4 ou un plus grand nombre de cellules.

Au point de vue qui nous occupe les cellules à noyaux bourgeonnants sont intéressantes parce qu'elles contiennent très souvent des inclusions de nature cellulaire.

Ces inclusions de nature cellulaire évoluent pour leur compte dans l'intérieur de la cellule-mère. Il n'est pas rare de voir une figure de karyokinèse au milieu d'une cellule dont

le noyau bourgeonnant est au repos, ou bien encore une cellule réduite à l'état de bloc au sein d'une cellule vivante.

Je n'insiste pas sur cette catégorie d'inclusions, dans les cellules à noyaux bourgeonnants. M. Cornil les a étudiées à fond.

Le même processus de formation endogène se passe souvent aux dépens d'une cellule à noyau simple.

C'est cette catégorie de figures qui a le plus souvent prêté à confusion, si j'en juge par les descriptions de parasites données par certains auteurs.

La figure 11 *c* (*pl.* II) montre un élément sphérique très net, avec une membrane à double contour ; au centre se trouve un noyau entouré d'une zone de protoplasma plus ou moins rétracté ; il y a un vide entre le protoplasma et la paroi du pseudo-kyste.

La même figure montre une série de filaments radiaires qui partent de l'intérieur même du protoplasma, traversant l'espace vide et aboutissant à la paroi.

Le noyau de la cellule-mère est aplati en croissant à la périphérie.

Les filaments sur des préparations bien fixées sont très apparents. Ils caractérisent bien la nature épithéliale du pseudo-kyste en question. D'ailleurs la présence d'un noyau volumineux au centre confirme cette manière de voir.

M. Steinhaus (1) a décrit ces figures, et il s'est attaché à montrer combien elles peuvent prêter à confusion.

Le même auteur a montré que bien souvent les cellules

---

(1) Steinhaus. — Archives de Virchow, 1892. « Des inclusions cancéreuses ».

environnantes, pressées par le développement de la cellule, se tassent et s'imbriquent à la périphérie.

L'ensemble constitue un globe épidermique en germe, contenant au centre un élément sphérique qui se trouve être la cellule endogène primitive.

Cette disposition est fréquente dans les tumeurs épithéliales.

Pour montrer que de pareilles cellules ont été décrites comme parasites, il me suffit de citer ici la description de M. Louis Wickham, dans sa Thèse (p. 145) :

« A l'aide d'un fort grossissement, il est possible de reconnaître le siège intra-cellulaire de ces parasites... Ils offrent une enveloppe très particulière, un volume plus grand que celui des cellules voisines normales, une forme arrondie ou ovale, un protoplasma ne présentant pas la structure fibrillaire, souvent plusieurs noyaux irréguliers et volumineux...

» Un des caractères particuliers de la plupart de ces kystes est de présenter en dehors un noyau aplati. C'est le reste de la cellule contenante dont le noyau a été refoulé... Rappelons aussi la tendance des cellules voisines à se grouper et à s'allonger autour de la paroi des kystes qui peuvent devenir le point de départ et le centre de formation de globes épidermiques. »

Cette citation, très explicite, montre bien l'erreur qu'a commise M. Wickham dans la description de ses parasites.

Lorsque ces éléments sont pris par la dégénération, leur véritable nature peut être difficile à déterminer.

Le réseau chromatique du noyau se conglomère en une masse amorphe colorée en rouge sombre par la safranine, la fuschine ou le carmin. Autour de cet amas de chromatine se condense une masse protoplasmique dégénérée et vitreuse ; la zone périphérique devient tout à fait transparente, tandis

que la paroi de ces pseudo-kystes reste intacte et présente un double contour très net *(Pl. II, fig. 2 e).*

A mon avis, les figures dont la description vient de nous occuper, sont celles qui doivent le plus fréquemment être la cause d'erreurs d'interprétation.

Il en est d'autres pourtant beaucoup plus rares ; mais que je crois devoir décrire comme figures singulières de développement cellulaire.

Il s'agit encore de formations cellulaires endogènes. Les *fig.* 1, 2, 3, *pl.* II, proviennent d'un épithélioma de la région malaire, qui m'a présenté en même temps les figures très spéciales que je décrirai dans la deuxième partie de ce travail comme étant des parasites possibles.

Les deux catégories de figures étaient souvent présentes dans les mêmes points de la préparation, et la distinction, dans bien des cas, n'était pas facile.

La tumeur était constituée par d'énormes bourgeons épithéliaux disposés dans un stroma conjonctif très dense.

La *fig.* 2, *pl.* II, représente la partie centrale d'une traînée épithéliale. — Les cellules, très hypertrophiées, montrent dans leur intérieur des figures sphériques très régulières, de dimensions variées et présentant ou non un noyau.

Je ne m'expliquais pas tout d'abord l'origine d'une disposition pareille.

L'étude attentive des coupes me montra que ces inclusions étaient dues pour la plupart à de véritables invaginations cellulaires résultant de l'accroissement et de la pression réciproque des cellules hypertrophiées.

La *fig.* 1, *pl.* II, est intéressante parce qu'elle montre une partie du processus. — C'est une division du noyau dans une cellule énorme et à parois rigides. Toute la cellule ne prend pas part à la division ; la partie centrale, seule, suit le noyau dans sa division et les deux nouvelles cellules, ainsi

formées, sont destinées évidemment à donner des figures d'inclusions cellulaires semblables à celles que montre le dessin *fig.* 2, *pl.* II.

La partie la plus externe de la cellule primitive privée de noyau passe à l'état de lamelle cornée.

Dans ce tissu, où les cellules s'imbriquent si souvent, la coupe, suivant qu'elle passe par tel ou tel point des diverses invaginations cellulaires, montre des figures variées d'inclusions, privées ou non de noyaux.

Le dessin montre bien une pareille disposition.

— La *fig.* 12, *pl.* II, et les photographies 3, 4, 7, se rapportent à une autre série de coupes d'un épithélioma de l'oreille.

Ici, les cellules n'ont aucune tendance à l'évolution cornée ; reliées entre elles par des ponts protoplasmiques très délicats, elles forment de grosses traînées disposées dans des alvéoles de tissu conjonctif. — Sauf le type malpighien des cellules, cette tumeur ressemblait beaucoup à un véritable carcinome par la disposition alvéolaire des bourgeons épithéliaux.

Sur certains points, les cellules prennent des dimensions énormes, le noyau acquiert un volume extraordinaire.

La *fig.* 12 *a*, *pl.* II, représente un de ces noyaux.

Il a ceci de particulier, qu'il contient dans son intérieur un élément cellulaire parfaitement constitué, avec un noyau au centre et une zone de protoplasma périphérique ; la photographie 3 et le dessin représentent le même point de la préparation.

Ailleurs, dans la photographie 4, on voit un de ces énormes noyaux en voie de désintégration et une jeune cellule toute formée dans la cavité formée par la désintégration de l'ancien noyau.

La photographie 7 montre une jeune cellule complètement sphérique et libre.

Je n'ai aucune donnée pour savoir ce que signifient de pareilles images ; il est probable qu'il y a là un mode particulier de formation cellulaire que je ne connais pas.

Le fait m'a paru assez intéressant pour être signalé ; d'autant plus que la tumeur de l'oreille en question contenait quantité de figures semblables.

Au point de vue qui nous occupe, de pareilles images pourraient bien, à un examen superficiel, être considérées comme des parasites inclus dans le noyau.

Par cette étude des formes anormales de l'évolution cellulaire dans les épithéliomas, il est facile de se rendre compte que la question est loin d'être simple, comme je l'ai dit au commencement de ce travail

Ce sont justement ces figures à interprétation difficile qui sont les plus fréquentes, et je ne suis pas étonné que certains auteurs, recherchant dans leurs coupes les figures parasitaires indiquées par M. Malassez, se soient laissé aller à les décrire comme parasites.

Les figures si spéciales qui vont nous occuper dans la seconde partie de ce travail, sont au contraire très rares dans les épithéliomas.

Formations intra-cellulaires ou extra-cellulaires qui pourraient être considérées comme étant de nature parasitaire. — Les figures que je vais décrire proviennent exclusivement de deux tumeurs épithéliales.

Un épithélioma de la région malaire, et un épithélioma du maxillaire supérieur, le 1° m'a donné les figures les plus caractéristiques et les plus nombreuses.

La tumeur était constituée par une série de grosses traî-

nées épithéliales logées dans un stroma conjonctif très dense; elle n'était pas ulcérée.

Les traînées épithéliales présentaient en certains points la structure normale de la couche de Malpighi, en d'autres points et surtout vers le centre, les éléments cellulaires s'hypertrophiaient et s'entouraient de véritables membranes rigides, avec des formations endogènes spéciales que j'ai décrites dans le précédent chapitre, et qui sont représentées *fig.* 13, *pl.* II.

Dans une pareille tumeur, la première figure qui appela mon attention est celle que j'ai dessinée (*fig.* 9, *pl.* II).

C'est une grande cellule avec un noyau bien visible et bien coloré, dans laquelle on ne distingue pas de dégénération protoplasmique et qui renferme un nombre considérable de corps sphériques ou ovales très réguliers.

Dans le cas particulier, la plupart de ces corps avaient la dimension d'un globule rouge ; ils présentent une capsule très nette et un relief qui ne permet pas de les confondre avec de simples vacuoles du tissu. Quelques-uns présentent une partie centrale plus sombre, dans laquelle à un fort grossissement on distingue une substance granuleuse incolore, parsemée de corpuscules plus ou moins gros colorés en bleu.

La cellule que j'ai dessinée très exactement contenait quinze corps de cette espèce, la plupart sphériques, quelques-uns légèrement ovales.

Le groupement de pareils corps dans une cellule est bien ait pour éveiller l'idée de petits organismes parasites.

J'ai essayé de rendre avec la plus grande exactitude leur disposition et leur aspect. La simple description ne peut pas suffire ; il faut les avoir vus pour être convaincu qu'il y a là des formations spéciales qu'il est impossible de rattacher à l'évolution cellulaire. Il ne peut être question ici de forma-

tions cellulaires endogènes, de dégénération de leucocytes introduits dans la cellule, etc.

L'hypothèse de M. Malassez me paraît les expliquer de la façon la plus satisfaisante.

Ce sont évidemment de pareilles figures qu'a décrites et dessinées M. Sodakewitch (*pl.* VI, *fig.* 2, 7, 8), sous le nom de cellules à parasites multiples « Mehrlings infection ».

La cellule 9, *pl.* II, est une des plus typiques que j'ai rencontrées, mais des formations semblables n'étaient pas très rares dans les coupes.

Parfois les corpuscules intra-cellulaires avaient des dimensions beaucoup moindres, quoiqu'ils eussent le même aspect (*fig.* 8, *pl.* II).

La *fig.* 7, *pl.* II, représente une quantité de corpuscules dans l'intérieur d'une grande cellule dont le noyau a complètement disparu ; on serait tenté à première vue de prendre cette figure pour un kyste renfermant des spores. Je ne crois pas que ce soit là la véritable interprétation.

A côté de ces corpuscules réfringents qu'on rencontre dans les cellules épithéliales souvent en grand nombre dans une même cellule, et dont les dimensions ne dépassent pas généralement les dimensions d'un globule rouge, j'ai trouvé dans la tumeur et sur les mêmes points, des corps ronds absolument comparables, comme dimensions, aux cellules épithéliales kystiques dont il a été parlé dans la première partie de ce travail.

La méthode de Bizzozzero les colore admirablement et les différencie très bien dans le tissu; c'est pour cette raison que j'ai cru devoir décrire en détail cette méthode.

A première vue ces corps, sphériques pour la plupart, ont une transparence spéciale qui les fait reconnaître au milieu du tissu légèrement coloré en jaune par la liqueur de Flemming.

Ils présentent une membrane à double contour, d'une régularité parfaite. Le contenu granuleux, tantôt occupe toute la cavité, tantôt n'en occupe qu'une partie.

La *fig.* 14, *pl.* II, montre une substance granuleuse, légèrement colorée en bleu ; il n'y a pas de gros corpuscules chromatiques.

La *fig.* 13 semble indiquer une concentration de la substance granuleuse au centre.

Dans les corps 5 et 15, *pl.* II, il existe au centre deux ou trois gros corpuscules chromatiques.

Ces éléments sont, le plus souvent, irrégulièrement disséminés dans le tissu ; quelquefois, ils sont intra-cellulaires ; (*fig.* 10, *pl.* II.)

J'ai recherché avec soin les formes intra-cellulaires de cette catégorie et j'ai pu constater que le noyau de la cellule ne présentait pas la disposition en croissant autour de la paroi du kyste.

Je l'ai déjà dit dans la première partie de ce travail, une pareille disposition me paraît caractériser une formation endogène de cellules, et non un parasite. (*Fig.* 2 *c*. *Pl.* II.)

Comme autre caractère différentiel des formations endogènes, je rappellerai que la présence d'un noyau volumineux au centre d'une formation kystique endogène est suffisant pour affirmer qu'on n'a pas affaire à une formation parasitaire.

Le noyau, lorsqu'il en existe un dans nos éléments, est de très petite dimension et se différencie très bien du noyau des cellules épithéliales.

La présence de filaments radiaires me paraît être encore très caractéristique des formations cellulaires endogènes.

M. Sodakewitch a donné des figures qu'il considère comme parasites, et qui présentent des filaments radiaires. (*Pl.*

VI, *fig.* 20, 28) ; je me demande si ce ne sont pas des éléments cellulaires, semblables à ceux que j'ai décrits dans la première partie de ce travail.

La distinction entre les deux catégories de figures me paraît être beaucoup plus difficile, lorsqu'on a affaire à des formations cellulaires kystiques et dégénérées, surtout dans des préparations fixées à l'alcool ou à la liqueur de Müller.

Une étude approfondie des formes de transition, la présence sur les mêmes points des figures si caractéristiques des inclusions cellulaires multiples (*Fig.* 9), peuvent seules mettre sur la voie.

Il y a, incontestablement, une relation entre les petits éléments dessinés dans les *fig.* 7, 8. *Pl.* II et les éléments dessinés (*fig.* 5, 6, 13, 14, 10), car on les trouve sur les mêmes points avec tous les intermédiaires possibles ; mais je n'ai aucune donnée pour dire de quelle nature est cette relation.

De plus, je n'ai pas vu les figures si régulières qu'a dessinées M. Sodakewitch ; on les croirait dessinées sur le vivant.

Pourtant, toutes les figures que j'ai décrites dans ce dernier chapitre me paraissent mériter la plus grande attention. Puisque M. Sodakewitch les a rencontrées si souvent dans des cancers d'une tout autre origine, il est impossible qu'on ne les retrouve pas.

Le travail si remarquable de M. Sodakewitch montre, de plus, qu'il faut les rechercher surtout dans les cancers glandulaires, puiqu'il les a constamment trouvées.

D'après mes observations, je crois que les recherches seraient beaucoup moins fructueuses dans les épithéliomas.

Le but de mon travail a été surtout de bien préciser quelles sont les figures en litige. Je ne considère pas du tout la

question comme tranchée ; et malgré la ressemblance des figures d'inclusions multiples avec les coccidies, je crois qu'il faut attendre de nouvelles preuves.

Peut-être des travaux ultérieurs apporteront-ils la solution définitive ?

EXPLICATION DES FIGURES

PLANCHE I

La planche est la reproduction phototypique de photographies microscopiques directes.

Celles-ci ont beaucoup perdu à la reproduction. J'ai cru pourtant devoir les donner ; quelques-unes sont encore suffisamment démonstratives.

Phot. 1. — La phot. 1 montre des *fig.* de division cellulaire.
a) Une *fig.* de karyokinèse ordinaire
b) Une *fig.* de karyokinèse multipolaire.
c) Une *fig.* de division directe multipolaire.

Phot. 2. — La *fig.* *a* montre une formation cellulaire endogène dans une cellule à noyau bourgeonnant.

Phot. 5. — *a a'*. Noyaux multiples.
b) Karyokinèse multipolaire.

Phot. 8. — *a a' a'' a'''*. 4 figures de karyokinèse multipolaire.

Phot. 3. — Cette photographie est la reproduction du point de la préparation dessiné dans la Pl. III, *fig.* 12. On distingue en *a* la jeune cellule intranucléaire.

Phot. 4. — *a*. Noyau hypertrophié en voie de désintégration avec un jeune noyau et une cellule contenus dans la portion dégénérée.

Phot. 7. — *a*. Une jeune cellule kystique auprès d'un gros noyau.

Phot. 9. — La photographie est la reproduction du point de la préparation dessiné Pl. III, *fig.* 4.

Phot. 10, 11. – Ces photographies, mal venues, montrent différentes formes cellulaires kystiques *a*, *b*. En *c*, on voit un énorme noyau hypertrophié.

Phot. 6 — Cette photographie est la seule que j'aie pu réussir des formations décrites dans la 2me partie de mon travail ; elle montre, dans la cellule *a*, un élément sphérique, avec un point central sombre, parasite possible.

PLANCHE II

Fig. 1. — Une division cellulaire, dans laquelle la partie centrale de la cellule s'isole autour des nouveaux noyaux.

Fig. 2. — *a, c.* Différentes formes de cellules incluses dans un épithélioma de la région malaire.

b) Petits corpuscules sphériques dans l'intérieur des cellules épithéliales. Obj. 4 Verick. ocul. 2.

Fig. 3. — Une cellule kystique. Cette *fig.* est destinée à montrer la ressemblance des formations cellulaires avec les éléments dessinés en *a, fig.* 10 et *fig.* 6.

Fig. 4. — Epithélioma de l'oreille.

h) Grand noyau dégénéré, contenant une première inclusion cellulaire. Cette cellule incluse contient elle-même une nouvelle cellule qui repousse le noyau. Le tout est d'origine cellulaire.

Fig. 11. — Epithélioma du maxillaire supérieur.

a) Formation cellulaire endogène dans une grande cellule à noyau bourgeonnant. Il n'existe pas de membrane à double contour.

b) Fig. de division karyokinétique.

c) Formation cellulaire endogène dans une cellule à noyau simple. Celui-ci est repoussé en croissant à la périphérie. Le pseudo-kyste présente un noyau épithélial et des filaments radiaires.

d) Elément cellulaire dégénéré.

e) Formation kystique dégénérée.

Fig. 12. — Une cellule incluse dans un grand noyau hypertrophié.

Fig. 9. — Quinze corpuscules réunis dans une même cellule ; le noyau est à la périphérie de la cellule. Obj. 12. Leitz. Oculaire compensateur, 18. Zeitz.

Fig. 8. — Corpuscules réfringents beaucoup plus petits dans une cellule épithéliale.

Fig. 7. — Corpuscules réfringents contenus dans une cellule kystique dont le noyau a disparu.

Fig. 5, 6, 10, 13, 14, 15. — Différentes formes d'éléments trouvés dans un épithélioma et qui ne paraissent pas être d'origine cellulaire ; on les trouve toujours dans le voisinage des cellules à inclusions multiples.

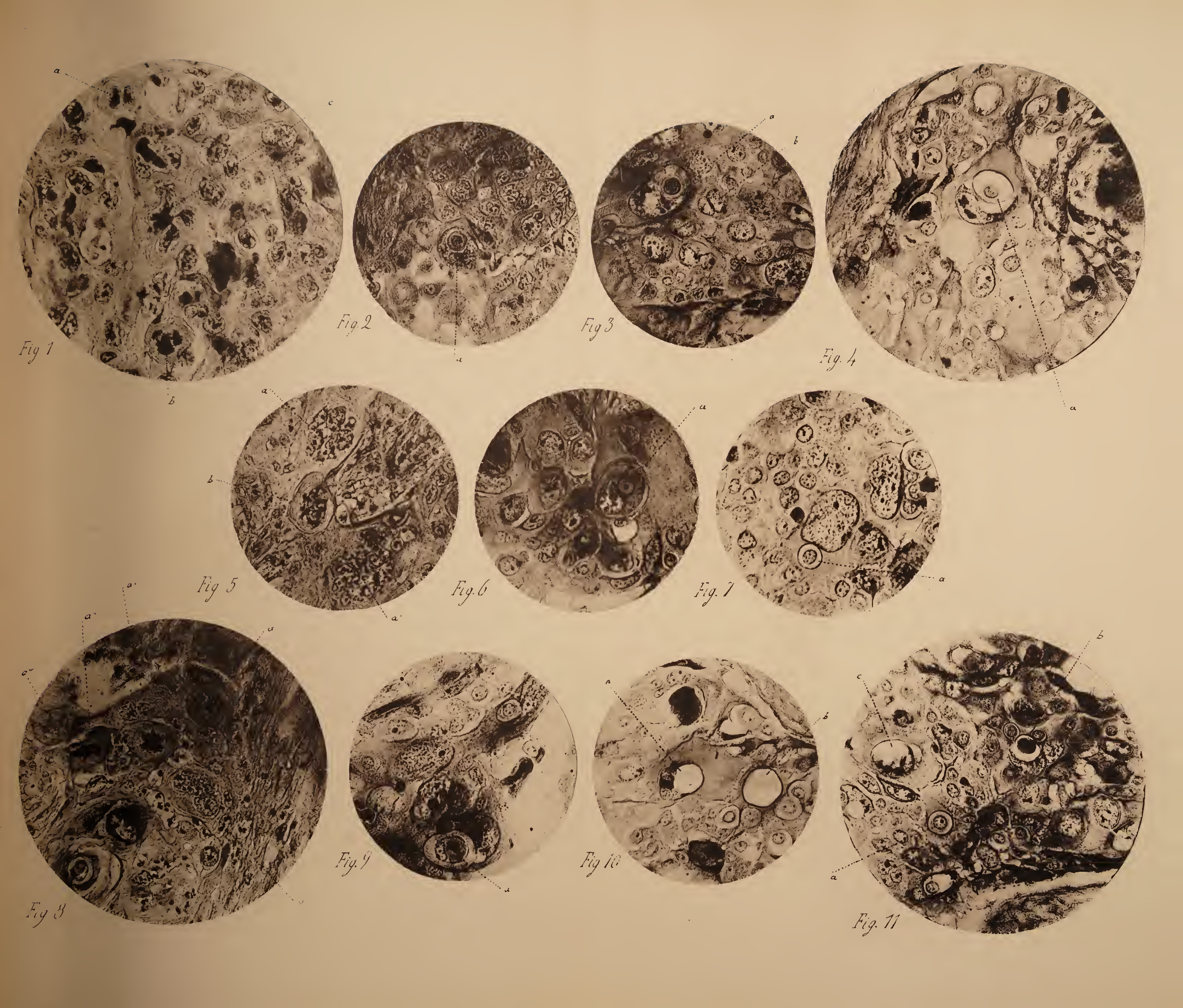


Fig 1
Fig. 2
Fig 3
Fig. 4
Fig 5
Fig. 6
Fig. 7
Fig 8
Fig. 9
Fig 10
Fig. 11



A. Borre, del.

Lith L. Combes Montpellier